INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº92

BUSCA REALIZADA EM 12 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA BCG

COORTE RETROSPECTIVA \ EMIRADOS ÁRABES UNIDOS

Na esperança de uma possível imunidade protetora da vacina BCG contra a COVID-19, todos os funcionários do *Emirates International Hospital* (Emirados Árabes Unidos) receberam uma vacina de reforço BCG no início de março de 2020. Todos os funcionários do hospital foram testados para infecção por SARS Cov-2 no final de junho de 2020. Assim, foi realizada uma coorte retrospectiva nessa população, que foi dividida em dois grupos: aqueles que receberam a vacina de reforço BCG em março (grupo A) e aqueles que não receberam (grupo B). De um total de 280 funcionários, 71 receberam a vacina no período de duas semanas. O teste por RT-PCR foi realizado em todos os funcionários do hospital. A equipe do hospital era de origem árabe, indiana, asiática, africana e europeia. Eles tinham idades entre 21 e 80 anos e incluíam equipes clínicas e não clínicas, como recepcionistas, enfermeiras e médicos. Em 24 de junho de 2020, 18 casos de infecção por SARS-cov-2 foram documentados na equipe do hospital. O grupo A incluiu 71 indivíduos que receberam o reforço de BCG e nenhum testou positivo para infecção por SARS-CoV-2. O Grupo B, que incluiu 209 funcionários não vacinados com reforço, teve 18 casos positivos de COVID-19, dos quais 13 eram sintomáticos e 5 não apresentavam sintomas. A taxa de infecção foi 18/209 ou 8,6% no Grupo B e zero no Grupo A. Nenhum relato de complicações locais ou sistêmicas foi observado com o grupo da vacina de reforço BCG. A diferença foi estatisticamente significativa, com um valor de *p* de 0,004. Ambos os grupos A e B tiveram a vacina BCG administrada ao nascimento, porém nenhuma informação estava disponível sobre a marca exata da vacina BCG que foi usada. Nenhum dos funcionários positivos para COVID-19 relatou qualquer atividade de alto risco fora do hospital, casa infectada ou viagem antes do teste positivo. Os indivíduos positivos para COVID-19 não demonstraram qualquer distribuição departamental e local em comparação com os não infectados. Não foram coletados dados sobre comorbidades da equipe do hospital e outros medicamentos usados em ambos os grupos. Os autores concluem que os achados demonstram uma possível imunidade não específica à infecção por SARS-CoV-2 em um ambiente clínico. Estudos prospectivos com vacinação de profissionais de saúde podem esclarecer ainda mais a relação da vacina BCG de reforço e o nível de imunidade que ela fornece.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 8 dos 11 critérios listados. Os autores assumem as limitações do estudo, como: falta de compreensão e documentação clara de quaisquer fatores de confusão entre os dois grupos, que poderiam ter influenciado a taxa de transmissão e infecção; o tamanho da amostra tão discrepante entre os dois grupos; não foram documentadas as comorbidades dos participantes, assim como qualquer suplemento de venda livre que tenham tomado na tentativa de prevenir a infecção; apesar do acompanhamento completo, não há menção de estratégias para lidar com perda de seguimento ou de dados, caso ocorressem.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 28 vacinas em fase clínica e 139 em fase pré-clínica, 167 candidatas a vacinas no total. 1) As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da *University of Oxford/AstraZeneca*; a Inativada da chinesa SINOVAC; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; a Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; a mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. 2) As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./ Instituto de Biotecnologia de Pequim; e vacina de Proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences. 3) As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; Vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; Vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; Vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; Vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; Vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; Vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS. 4) As seguintes vacinas estão em fase 1: Vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; Vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; Vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; Vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; Vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Curevac; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; Vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.; e por fim, a vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DE JANUS QUINASE E INTERFERON TIPO I

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Os autores avaliaram os inibidores da Janus quinase e os interferons do tipo I quanto à sua eficácia e capacidade de produzir resultados positivos em pacientes infectados com SARS-CoV-2. As bases de dados MEDLINE (via PubMed) e MedRxiv foram pesquisadas. Foram incluídos ensaios clínicos que utilizaram combinação ou único inibidor de JAK ou interferon tipo I (IFN-α, IFN-β) para o tratamento de COVID-19. Quinze estudos atenderam aos critérios: quatro estudos observacionais, seis coortes retrospectivas, quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs) e uma coorte prospectiva. Enquanto alguns estudos não relataram quais medicamentos foram administrados como tratamento padrão, outros relataram o tratamento com glicocorticoides, hidroxicloroquina, cloroquina, arbidol e lopinavir/ritonavir. Um total de cinco estudos investigou o efeito da inibição de JAK, sendo que a metanálise revelou uma probabilidade menor de mortalidade com o inibidor de JAK (OR = 0,12; IC 95%: 0,03–0,39; p = 0,0005), em comparação com o tratamento padrão. Aqueles tratados com inibidor de JAK, em comparação com aqueles que receberam o tratamento padrão, demonstraram 0,05 (IC de 95%: 0,01–0,26) vezes a chance de serem admitidos na UTI (p = 0,0005). Ademais, aqueles tratados com inibidor de JAK tinham chances significativamente maiores do que aqueles tratados com o cuidado padrão de terem alta em 2 semanas (OR = 22,76; IC de 95%: 10,68–48,54; $p < 0,00001$). Outra metanálise revelou que não houve associações significativas entre terapia com interferon tipo I, em comparação com o tratamento padrão, em ter admissão na UTI, exigir ventilação mecânica, ou desenvolver caso grave de COVID-19 ($p > 0,05$). Nas análises dos pacientes que receberam interferon Tipo I, a terapia de intervenção foi associada a maiores chances de receber alta (OR = 1,89; IC de 95%: 1,00–3,59; p = 0,05; n = 895) e significativamente menores chances de mortalidade (OR = 0,19; IC 95%: 0,04–0,85; p = 0,03, n = 1906), quando comparado ao padrão de atendimento. Em conclusão, o estudo apoia o valor do inibidor de JAK e da terapia com interferon tipo I como antivirais no combate à infecção por SARS-CoV-2. Em pacientes com COVID-19, o tratamento com inibidor de JAK está significativamente associado a resultados positivos em termos de mortalidade, admissão na UTI e alta, bem como a associação do tratamento com interferon tipo I com resultados positivos em relação à mortalidade e alta.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*, 7 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não ter protocolo escrito a priori, a busca pouco abrangente, não ter realizado a extração em duplicata e não providenciar lista de excluídos. Ademais, os medicamentos não foram descritos em detalhes com relação à sua posologia e o financiamento dos estudos individuais não foi declarado. Os autores não ponderaram a influência do risco de viés dos estudos na metanálise. Ademais, apesar de prever a investigação de risco de viés, esse resultado não foi apresentado. Por fim, os autores não declararam possíveis conflitos de interesse.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ÍNDIA*

Nesse estudo, os autores realizaram uma revisão sistemática com metanálise sobre o uso do plasma convalescente no tratamento da COVID-19. A busca sistemática foi realizada na Pubmed, Medline, Google Scholar e MedRvix. Sete artigos (dois ensaios clínicos randomizados e cinco estudos de coorte), totalizando 5.444 pacientes, foram incluídos no estudo. O uso da terapia com plasma convalescente reduziu o risco de mortalidade quase pela metade em pacientes com COVID-19 (n = 5169) quando comparados a pacientes que não fizeram uso dessa tecnologia (n = 285) (OR = 0,44, IC 95%, 0,25–0,77, I^2 = 0, p = 0,004). A melhora clínica foi avaliada em cinco estudos com um total de 259 pacientes. A maioria dos pacientes com COVID-19 que receberam terapia com plasma convalescente apresentou resultados clínicos melhores do que os pacientes que não receberam (OR 2,06, IC 95%, 0,8-4,9, I^2 = 44). A depuração viral foi avaliada em dois estudos com um total de 144 pacientes. Verificou-se que o uso da terapia com plasma convalescente auxilia na eliminação viral (OR 11,29, IC 95%, 4,9–25,9, I^2 = 0). A avaliação da qualidade das evidências demonstrou que as avaliações de mortalidade e depuração viral tinham baixa qualidade e a melhora clínica tinha qualidade muito baixa. Os autores concluíram que a terapia com plasma convalescente pode ser uma opção terapêutica eficaz, até a disponibilização de um medicamento e/ou agentes profiláticos para COVID-19, com algumas evidências promissoras sobre segurança, eliminação viral e redução da mortalidade. No entanto, grandes ensaios clínicos multicêntricos são necessários para estabelecer uma qualidade mais forte de evidências, juntamente com doses, título e o tempo oportuno para o uso eficaz da terapia com plasma convalescente.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos. Os autores não relataram o uso de um protocolo pré-determinado, não apresentaram lista de estudos excluídos e financiadores dos artigos. Além disso, as buscas não seguiram a estratégia PICO.

IVERMECTINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *ARGENTINA*

O objetivo deste relatório de resposta rápida foi avaliar as evidências disponíveis sobre a eficácia, segurança e os aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso de ivermectina para COVID-19. Foi feito levantamento nas principais bases de dados bibliográficas, em plataformas de busca genérica e financiadores de saúde. A inclusão de revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados e controlados (RCTs), avaliações de tecnologia em saúde (HTA), avaliações econômicas, diretrizes de prática clínica (CPG) e recomendações de diferentes organizações de saúde foram priorizados. A estratégia detalhada de busca incluiu artigos publicados no PubMed, no CRD (*Center for Reviews and Dissemination- University of York*), no Tripdatabase, no MedRxiv e nos sites de financiadores de saúde

e sociedades científicas. A população de interesse foi pacientes positivos para COVID-19 e tratados com ivermectina, comparados com pacientes que receberam apenas o tratamento padrão. Foram considerados em 1) eficácia: mortalidade, admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação hospitalar e carga viral; e em 2) segurança: número de mortes associadas ao tratamento, incidência de eventos adversos graves. Foram incluídos neste informe um estudo observacional, um estudo *in vitro* e 13 recomendações de sociedades científicas ou governamentais. Rajter *et al.* publicaram um estudo retrospectivo, sem revisão por pares (pré-impresso) de casos e controles, no qual o grupo tratado com ivermectina apresentou mais casos de hipertensão (21,4% versus 12,2%; p = 0,05) comparado com o grupo tratado com hidroxicloroquina ± azitromicina (90,2% versus 97,2%; p = 0,03). O grupo ivermectina apresentou menor mortalidade (15% versus 25,2%; p = 0,03), quando se considera o subgrupo com doença grave (ivermectina 19/49 [38,8%] versus controle 21/26 [80,7 %]; p = 0,001) e sem diferenças no subgrupo com doença leve (ivermectina 5,6% versus controle 7,4%; p = 0,6). Caly *et al.* publicaram uma análise *in vitro* na qual aplicaram 5 µM de ivermectina a uma cultura de células infectadas com COVID-19, na qual, após 48 h, houve uma quase erradicação completa do vírus. No entanto, a dose de ivermectina usada para atingir o IC50 é pelo menos 9 vezes maior do que a dose mais alta aprovada em humanos, representando grande risco. Atualmente, há 26 estudos clínicos sobre ivermectina registrados em clinictrials.gov. O Instituto de Avaliação e Pesquisa de Tecnologia em Saúde do Peru (IETSI) publicou um ETS sobre o uso de ivermectina para COVID-19. O documento concluiu que não é possível apoiar uma recomendação em favor do uso de ivermectina em pacientes com COVID-19 e que seu uso deve ser restrito a ensaios clínicos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou parcialmente 4 de 16 critérios, sendo 4 deles não aplicáveis, pois não foi realizada metanálise e síntese quantitativa. Por ser uma revisão rápida, algumas limitações são inerentes a esse tipo de estudo. No entanto, os seguintes critérios não foram contemplados: não houve registro prévio do protocolo de revisão; os critérios de exclusão dos artigos não foram reportados; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; não há justificativas para a inclusão dos tipos de estudos utilizados na revisão; os autores não declararam a técnica utilizada para avaliar o risco de viés do estudo incluído; não está claro se fizeram a extração dos dados em pares; não há identificação do financiamento de cada estudo incluído; e, por fim, não há menção sobre alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão.

FAVIPIRAVIR, UMIFENOVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *ARGENTINA*

Trata-se de uma revisão sistemática rápida cujo objetivo foi avaliar as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso de favipiravir ou umifenovir na infecção por SARS CoV-2. Para tanto, foi realizada uma busca nas principais

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

bases de dados bibliográficas (PubMed, *Center for Reviews and Dissemination - University of York,* Tripdatabase, MedRxiv), buscadores genéricos na Internet e financiadores de saúde. A inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados controlados, avaliações de tecnologia em saúde, avaliações econômicas, diretrizes de prática clínica e recomendações de diferentes organizações de saúde foi priorizada. A revisão incluiu estudos com pacientes com COVID-19, em uso de favipiravir ou umifenovir associados às medidas de suporte ou somente tratamento de suporte. Os desfechos de eficácia foram sobrevida, dias de uso de suporte ventilatório mecânico, dias de uso de oxigenoterapia não invasiva, dias de internação e carga viral. Os desfechos de segurança foram: número de mortes associadas ao tratamento, e incidência de eventos adversos graves. Foram encontradas duas revisões sistemáticas para umifenovir, um estudo observacional controlado para favipiravir, um estudo observacional controlado para favipiravir versus umifenovir, bem como 13 diretrizes clínicas e recomendações de sociedades científicas. Cerca de 25 ensaios clínicos estão sendo desenvolvidos para o uso destes medicamentos na prevenção de profissionais de saúde, e prevenção e tratamento de pacientes com sintomas respiratórios devido à COVID-19. As evidências dos estudos observacionais, que tem qualidade muito baixa (publicação preliminar de revisões sistemáticas), podem sugerir que o uso de favipiravir ou umifenovir em comparação com outros antivirais ou tratamento padrão reduziria o tempo de negativização viral, determinados por RT-PCR em pacientes com COVID-19 leve ou moderado, sem encontrar diferenças na melhora dos sintomas em 14 dias. Não avaliaram as taxas de mortalidade. Evidências de qualidade muito baixa de um estudo observacional controlado comparando favipiravir versus umifenovir não encontraram diferença entre os dois tratamentos em dias para a recuperação, ou na melhora de quaisquer sintomas em 7 dias. Também não avaliaram as taxas de mortalidade. Nenhuma das diretrizes ou protocolos governamentais ou da sociedade científica recomenda o uso de favipiravir ou umifenovir para COVID-19. Nem foram encontradas políticas de cobertura que os mencionem. Alguns ensaios clínicos randomizados que avaliam a eficácia e segurança desses medicamentos em pacientes com sintomas respiratórios devido à COVID-19 estão em andamento e podem mudar essas evidências.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de um informe de resposta rápida desenvolvido pelo governo da Argentina. De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 4 de 16 critérios, sendo 4 deles não aplicáveis, pois não foi realizada metanálise e síntese quantitativa. Por ser uma revisão rápida, algumas limitações são próprias desse tipo de metodologia. Neste caso, as limitações observadas foram: não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os critérios de exclusão dos artigos não foram reportados; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; não há justificativas para a inclusão dos tipos de estudos utilizados na revisão; os autores não declararam a técnica utilizada para avaliar o risco de viés do estudo incluído; não está claro se fizeram a extração dos dados em pares; não há identificação do financiamento de cada estudo incluído; e, por fim, não há menção sobre alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão.

COLCHICINA, AZITROMICINA, HIDROXICLOROQUINA E METILPREDNISOLONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ BRASIL

Neste artigo, os autores apresentam os resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da colchicina associada ao tratamento padrão de pacientes com COVID-19 moderada a grave. São apresentados os dados de 38 pacientes, alocados (1:1) para receber colchicina (0,5 mg 3x/dia por 5 dias, seguidos de 0,5 mg 2x/dia por 5 dias) + tratamento padrão (grupo intervenção), ou apenas tratamento padrão (grupo controle). De acordo com o protocolo do hospital, todos os participantes receberam o tratamento institucional padrão para COVID-19, composto por azitromicina (500 mg/dia, por até 7 dias), hidroxicloroquina (400 mg 2x/dia por 2 dias, seguidos de 400 mg/dia, por até 8 dias) e heparina não fracionada (5000 UI 3x/dia até o fim da hospitalização). Metilprednisolona (0,5 mg/kg/dia, por 5 dias) poderia ser administrada se a necessidade de oxigênio suplementar fosse de 6 L/min ou mais. Os parâmetros clínicos avaliados (desfechos primários) foram: necessidade de admissão, tempo de necessidade de oxigênio suplementar, tempo de internação, tempo de permanência na UTI, taxa de mortalidade e causas de mortalidade. Parâmetros laboratoriais, como concentração sérica de proteína C reativa, de lactato desidrogenase, relação neutrófilos/linfócitos, além de frequência e gravidade de eventos adversos, foram utilizados como desfechos secundários. Os autores informaram que 35 pacientes (18 no grupo controle e 17 no grupo intervenção) completaram o estudo. Ambos os grupos eram comparáveis ??em termos de dados demográficos, clínicos e laboratoriais no início do estudo. O tempo mediano de necessidade de oxigênio suplementar foi de 3,0 dias (Intervalo Interquartil [IQR] 1,5-6,5) para o grupo que recebeu colchicina, e 7,0 dias (IQR 3,02–8,5) para o grupo controle (p = 0,02). O tempo mediano de internação foi de 6,0 dias (IQR 4,0–8,5) para o grupo intervenção, e 8,5 (IQR 5,5–11,0) dias para o grupo controle (p = 0,03). No dia 2, 53% *vs* 83% dos pacientes mantiveram a necessidade de oxigênio suplementar, enquanto no dia 7 os valores foram de 6% *vs* 39%, nos grupos intervenção e controle, respectivamente (*log rank*; p = 0,01). A hospitalização foi mantida por 53% *vs.* 78% dos pacientes no dia 5 e 6% *vs* 17% no dia 10, para os grupos intervenção e controle, respectivamente (*log rank*; p = 0,01). Um paciente por grupo necessitou de admissão na UTI. Nenhum paciente recrutado morreu. No dia 4, os pacientes do grupo intervenção apresentaram redução significativa da proteína C reativa sérica em relação ao valor basal (p < 0,001). A maioria dos eventos adversos foi leve e não levou à retirada do paciente do estudo. A diarreia foi mais frequente no grupo intervenção (p = 0,17). Os eventos adversos cardíacos não foram observados. Os autores concluiram que o uso de colchicina reduziu o tempo de oxigenoterapia suplementar e o tempo de internação. Informam que a melhora clínica foi paralela à redução das concentrações séricas de proteína C reativa. Destacam que a colchicina foi segura e bem tolerada, e que pode ser considerada uma opção benéfica e não cara para o tratamento da COVID-19. Alertam, por fim, que ensaios clínicos com maior número de pacientes devem ser realizados para avaliar a eficácia e segurança da colchicina como uma terapia adjuvante para pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado a grave.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA	De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto.1. Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante (risco de viés incerto); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: os autores só descrevem os resultados de 35 dos 38 pacientes randomizados; as razões para as perdas não foram descritas (risco de viés incerto); 6. Relato de desfecho seletivo: os desfechos primários e secundários pré-especificados foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: pequeno número amostral, estudo unicêntrico, coleta de amostras sanguíneas insuficientes após 1ª semana de acompanhamento dos pacientes (alto risco de viés). Por fim, trata-se de uma publicação de dados de uma análise interina (preliminar) de um ensaio clínico, o que pode explicar a ausência de várias informações importantes, necessárias para permitir um julgamento imparcial acerca de sua qualidade metodológica.

TELMISARTAN

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ARGENTINA*

Os bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs) têm sido considerados como agentes farmacológicos provisórios para tratar a inflamação pulmonar induzida por COVID-19. Neste artigo, são relatados os resultados preliminares de um estudo multicêntrico, randomizado, de dois braços e aberto, que incluiu pacientes com 18 anos de idade ou mais e que foram hospitalizados com COVID-19 confirmado com 4 ou menos dias desde o início dos sintomas. O grupo tratado recebeu telmisartan 80 mg duas vezes ao dia durante 14 dias, mais o tratamento padrão. O grupo controle recebeu apenas tratamento padrão. O desfecho primário foi a redução significativa nas concentrações plasmáticas de proteína C reativa em pacientes tratados com telmisartan nos dias 5 e 8 após a randomização. Os principais desfechos secundários incluíram tempo para alta, avaliada 15 dias após a randomização, admissão na UTI e óbito em 15 e 30 dias após a randomização. 78 pacientes foram incluídos no estudo, 40 no grupo telmisartan e 38 no grupo controle. As concentrações de PCR no dia 5 no grupo controle foram 51,1 ± 44,8 mg/L (média ± DP; $n = 28$) e no grupo telmisartan foram 24,2 ± 31,4 mg/L (média ± DP; $n = 32$, $p < 0,05$). No dia 8, as concentrações de PCR foram 41,6 ± 47,6 mg/L (média ± DP; $n = 16$) e 9,0 ± 10,0 mg/L (média ± DP; $n = 13$, $p < 0,05$) nos grupos controle e telmisartan, respectivamente. Além disso, os pacientes tratados com telmisartan tiveram tempo inferior para alta (tempo médio para alta do grupo controle = 15 dias; grupo telmisartan = 9 dias). Não foram observadas diferenças para admissão na UTI ou óbito. Não foram relatados eventos adversos significativos relacionados ao telmisartan. Os autores concluem que apesar do pequeno número de pacientes estudados, o

ARB telmisartan, um medicamento anti-hipertensivo seguro e barato, administrado em altas doses, demonstra efeitos anti-inflamatórios e melhora da morbidade em pacientes hospitalizados por infecção com SARS-CoV-2.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por estatístico independente (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: utilizando um processo aberto de randomização (risco de viés alto); 3) Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego (risco de viés alto); 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos (risco de viés alto); 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfecho (baixo risco de viés); 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7) Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (risco de viés alto). Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares, conta com um número muito pequeno de participantes e que estudos mais rigorosos são necessários para determinar se o telmisartan pode realmente ser usado no tratamento de pacientes com COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ROMÊNIA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 32 pacientes diagnosticados com COVID-19. Dezoito pacientes foram medicados com hidroxicloroquina (HCQ) e 14 pacientes receberam o tratamento padrão. A maioria era do sexo feminino (56,25%) e a média de idade foi de 55,65 (variando de 21 e 91) anos. Comorbidades foram encontradas em 24 pacientes, sendo a hipertensão a mais frequente (20 pacientes). Os diagnósticos neurológicos concomitantes na admissão foram acidente vascular cerebral isquêmico, seguido por dor de cabeça e síndrome vestibular periférica. De 32 pacientes, 27 tiveram alta e foram registradas 5 mortes (15,62%). Todos os pacientes falecidos tinham mais de 3 fatores de risco associados para desenvolver uma forma grave de COVID-19, como comorbidades cardiovasculares. Dentre os 18 pacientes tratados com HCQ, 8 eram clinicamente assintomáticos, 4 tinham a forma leve da doença e 6 tinham a forma moderada. Em 3 pacientes, a administração de HCQ teve que ser interrompida: um devido ao prolongamento do QTc; diarreia em outro; e desconforto abdominal no terceiro. Outro aspecto importante a destacar é que todos os pacientes que faleceram foram submetidos a tratamento com HCQ, dos quais 3 a HCQ foi associada à azitromicina. A duração média de internação hospitalar foi ligeiramente maior em pacientes que receberam HCQ (13,7 dias – excluindo os pacientes falecidos) do que naqueles que não receberam (11,3 dias). De acordo com a análise de regressão, observou-se uma correlação positiva entre a duração de tratamento com HCQ e o período de hospitalização ($r = 0{,}59$) com valor de $p < 0{,}001$. Os autores concluíram que, até que surjam evidências claras de que o medicamento é eficaz e seguro no tratamento da COVID-19, sua administração deve ocorrer apenas após avaliação de riscos e benefícios e em ensaios controlados.[9]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não detectaram fatores de confusão no estudo. Uma importante limitação foi o tamanho amostral.

HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE PROSPECTIVA \ ÁUSTRIA

Nesta coorte, os autores descrevem a eficácia e segurança do tratamento antiviral com hidroxicloroquina (HCQ) ou com lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) em pacientes com COVID-19 grave. De 156 pacientes (41% mulheres) com idade mediana de 72 anos (IQR 55, 25–81), admitidos no hospital, 67 preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados neste estudo. Os pacientes hospitalizados com COVID-19 grave eram tratados com HCQ ou LPV/RTV se apresentassem insuficiência respiratória (SpO2? 93% em ar ambiente ou necessidade de oxigenioterapia) ou consolidações bilaterais em radiografia de tórax, e pelo menos duas comorbidades associadas a prognóstico ruim de COVID-19. Os desfechos investigados incluíram mortalidade intra-hospitalar, admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), tempo de internação, depuração viral (negatividade no exame de RT-PCR) e efeitos colaterais relacionados ao tratamento. Vinte (20) pacientes receberam HCQ (dose de carga de 400mg 2x/dia no primeiro dia, seguida de 200mg 2x/dia), enquanto que 47 foram tratados com LPV/RTV (400mg/100mg 2x/dia). A duração do tratamento foi de 5 a 10 dias, dependendo da gravidade da doença e da progressão clínica de cada paciente. Segundo os autores, os dois grupos de pacientes eram comparáveis em relação à maioria das características clínicas e laboratoriais basais. O tempo médio desde o início dos sintomas até o início do tratamento foi de 8 dias e foi semelhante entre os grupos (p = 0,727). Como resultados, os autores descreveram que não houve diferença significativa (HCQ *vs.* LPV/RTV) na mortalidade hospitalar (15% *vs.* 8,5%, p = 0,418), taxa de admissão na UTI (20% *vs.* 12,8%, p = 0,470) e tempo de internação (9 dias *vs.* 11 dias, p = 0,340). Resultados negativos nos exames de RT-PCR de esfregaços nasofaríngeos foram observados em aproximadamente dois terços dos pacientes em ambos os grupos. Os efeitos colaterais foram leves a moderados e observados com mais frequência no grupo LPV/RTV, levando à descontinuação do tratamento em 15% dos pacientes *vs.* 0% no grupo HCQ. Os autores concluíram que nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nos desfechos avaliados em pacientes tratados com HCQ ou LPV/RTV, mas alertam que os pacientes no grupo LPV/RTV apresentaram uma taxa de mortalidade hospitalar numericamente mais baixa. Sugerem, por fim, que o início precoce do tratamento pode ser crucial para o prognóstico positivo de pacientes com COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Como limitações metodológicas, observou-se que: não foi informado se fatores de confusão foram identificados e considerados nas análises; não fica claro se o acompanhamento foi completo para todos os pacientes, nem se estratégias para lidar com perdas de seguimento foram utilizadas no estudo.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se da divulgação de resultados preliminares de um estudo prospectivo com escore de propensão, que está avaliando a eficácia da transfusão de plasma convalescente versus o padrão de atendimento como tratamento para COVID-19 grave e/ou crítica. Dos 316 pacientes transfundidos, 136 alcançaram um desfecho em 28 dias e foram pareados com 251 pacientes não-transfundidos, como grupo controle. Uma diminuição da probabilidade de morte dentro de 28 dias após o Dia 0 foi observada na coorte transfundida em relação aos controles combinados com escore de propensão, embora a diferença não tenha alcançado significância estatística. Contudo, os autores aventaram a hipótese de que a transfusão no início da hospitalização seria mais benéfica do que em um momento posterior e observaram que esta hipótese era válida, porém somente em pacientes que foram transfundidos com plasma que continha um título de IgG anti-RBD 1: 1350 (título alto). Em comparação com os pacientes que receberam transfusão de plasma dentro de 72 horas de hospitalização, os pacientes de controle eram mais propensos a ter um maior risco de mortalidade em 28 dias [RR 3,50 (intervalo de confiança de 95% (IC) 0,87, 14,08); p = 0,08] e mortalidade geral sem restrições de tempo [RR 3,33 (IC 95% 1,01, 10,98); p = 0,048]. O risco de mortalidade geral e mortalidade em 28 dias em pacientes sem transfusão foi significativamente maior quando comparado com pacientes que receberam transfusão de plasma com um título de IgG anti-RBD de 1: 1350 (alto título) em 72 horas da admissão hospitalar [RR 7,53 (IC 95% 1,12, 50,46); p = 0,04] e [RR 5,92 (IC 95% 0,90, 38,84); P = 0,06], respectivamente. Não houve redução no risco de mortalidade em 28 dias ou mortalidade sem restrições de tempo quando os pacientes foram transfundidos > 72 h após a admissão [RR 0,89 (IC 95% 0,24, 3,30); p = 0,86] e [RR 0,81 (IC 95% 0,25, 2,69); p = 0,74], respectivamente. Os autores concluem que esta análise combinada de escore de propensão provisória sugere que a transfusão de alto título de IgG anti-RBD com plasma convalescente no início da hospitalização reduz a mortalidade em pacientes com COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram contemplados. Como limitação, não está claro se ambos os grupos foram recrutados da mesma população, muitos fatores de confusão não foram considerados e por isso nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes. O tempo de *follow-up* não foi suficiente para que o desfecho fosse avaliado, o que foi refletido na exclusão de 180 pacientes do grupo tratado e de mais de 2000 pacientes do grupo controle e as razões para que fosse escolhido um tempo de *follow-up* de 28 dias não estão claras.

LOPINAVIR/RITONAVIR + HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

O objetivo do estudo de análise retrospectiva foi comparar a taxa de melhora clínica em pacientes hospitalizados com COVID-19 que iniciaram o tratamento com Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

+ Hidroxicloroquina (HCQ) nos primeiros 5 dias do início dos sintomas (tratamento precoce, TP) e aqueles que iniciaram o tratamento mais tarde (tratamento tardio, TT). A associação entre o tempo de tratamento e a probabilidade de mortalidade em 30 dias foi avaliada por meio de modelos logísticos uni e multivariados. O estudo envolveu 172 pacientes: 43 (25%) no grupo TP e 129 (75%) no grupo TT. Oito por cento dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a distúrbios gastrointestinais graves atribuíveis ao LPV/r. A taxa de melhora clínica aumentou ao longo do tempo para 73,3% dos pacientes no dia 30, sem qualquer diferença significativa entre os dois grupos (teste de Gray P = 0,213). Após o ajuste para variáveis clínicas potencialmente relevantes, não houve associação significativa entre o momento do início do tratamento e a probabilidade de mortalidade em 30 dias (*odds ratio* ajustada [aOR] ET *vs* DT = 1,45, intervalo de confiança de 95% 0,50-4,19). Os autores concluem que o momento de início do tratamento com LPV/r + HCQ não parece afetar o curso clínico de pacientes hospitalizados com COVID-19. Juntamente com os eventos adversos graves atribuíveis ao LPV/r, preocupações sobre o benefício do uso desta combinação para tratar COVID-19 são levantadas.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 10 de 11 critérios. Apesar de os autores citarem os fatores de confusão que podem ter influenciado a análise e a interpretação dos dados, eles não apresentaram estratégias para corrigi-los. Há limitações inerentes ao tipo de estudo retrospectivo. Além de não incluir um grupo controle, os resultados observados no tratamento com LPV/r + HCQ podem se confundir com outros tratamentos recebidos pelos pacientes durante a hospitalização. Além disso, a eficácia virológica do tratamento não pode ser analisada porque o hospital onde foi realizado o estudo não possui RT-PCR para confirmar a depuração de SARS-CoV-2 nos pacientes.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ARÁBIA SAUDITA*

Trata-se de um estudo observacional com dados coletados retrospectivamente com o objetivo de avaliar a duração do início dos sintomas até RT-PCR negativa em pacientes com COVD-19 que foram tratados com hidroxicloroquina e azitromicina (grupo HCQ) em comparação com aqueles que não receberam o tratamento (grupo não HCQ). Para isso, 85 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 65 no grupo HCQ e 20 no grupo não HCQ. A duração do início dos sintomas até a PCR negativa e o efeito do sexo, idade e gravidade da doença no tempo até a depuração viral foram medidos. A média de idade no grupo HCQ foi de 48 ± 18 anos e 27 (42%) eram do sexo masculino, enquanto 46 ± 11 anos e 13 (65%) no grupo não HCQ, respectivamente. Quarenta e três (66%) pacientes apresentavam comorbidades no grupo HCQ *vs.* 8 (40%) no grupo não HCQ (p < 0,05). O grupo HCQ tinha 41 (63%) pacientes com doença leve e 24 (37%), grave, enquanto nenhum dos pacientes do grupo não HCQ tinha doença grave. O tempo médio para negativação da PCR para o SARS-CoV-2 grupo HCQ foi de 23 dias (IQR: 9, Média 24 + 8, *n* = 65), em comparação com o grupo não HCQ, 19 dias (IQR: 8, Média 18 + 6, *n* = 20), (*p* < 0,05). Quarenta e um (63%) pacientes no grupo HCQ e todos os pacientes (100%)

no grupo não HCQ tinham doença leve. O modelo de regressão multivariada ($F = 6,8$, $p < 0,002$, $r^2 = 0,20$) mostra que estar no grupo HCQ atrasaria o tempo para PCR negativo em 7 dias (IC 95%: 2–12) e a cada ano de aumento na idade, o tempo para PCR negativo seria atrasado em 0,12 dias (IC 95%: 0,017–0,22). Entre os subgrupos de HCQ, sexo e gravidade da doença não tiveram efeito sobre a duração da detecção viral ($p = 0,142$ e 0,156, respectivamente), mas pacientes mais velhos (> 60 anos) tiveram maior duração de detecção viral em comparação com pacientes < 60 anos de idade, embora o valor de *p* não tenha alcançado significância ($p = 0,073$). Os autores concluem que a hidroxicloroquina, em combinação com azitromicina, atrasa a eliminação do vírus SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados com COVID-19 e está correlacionada com a idade avançada. Contudo, afirmam que estudos maiores são necessários para confirmar esse achado.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 7 de 8 critérios foram contemplados. Além da natureza observacional do estudo, que carrega suas próprias limitações, deve-se apontar que o tamanho amostral é reduzido, e que a análise estatística não foi demonstrada detalhadamente. Além disso, há uma variabilidade grande de sintomas no grupo tratado, o que não aconteceu no grupo controle, o que faz com que o risco de viés seja alto e que a análise possa estar desviada para o braço tratado.

REFERÊNCIAS

1. Amirlak I, Haddad R, Hardy JD, Khaled NS, Chung MH, Amirlak B. **Effectiveness of booster BCG vaccination in preventing Covid-19 infection.** medRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.08.10.20172288
2. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 10 August 2020.** Disponível em: < https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 12/08/2020.
3. Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP, Vanchieri J, Slade MD, Dela Cruz CS, *et al.* **Janus Kinase-Inhibitor and Type I Interferon Ability to Produce Favorable Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.** medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.08.10.20172189. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/08/11/2020.08.10.20172189.abstract
4. Sarkar S, Soni K, Khanna P. **Convalescent plasma a clutch at straws in COVID-19 management!** A systematic review and meta-analysis. Journal of Mecial Virology (2020) Doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26408
5. IECS. **Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida: Ivermectina para COVID-19, Instituto de Efectividad Clinica Y Sanitaria, 2020.** www. iecs.org. ar
6. Mengarelli C, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Favipiravir y/o umifenovir en infección por COVID-19.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 785, Buenos Aires, Argentina. 14 de Julio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.
7. Lopes M I F, Bonjorno L P, Giannini M C, *et al.* **Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.06.20169573.
8. Duarte M, Salgado V, *et al.* **Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: an open randomized clinical trial.** Preliminary report, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.04.20167205
9. Videscu IE, Odajiu I, Bunea T, *et al.* **TREATMENT WITH HYDROXYCHLOROQUINE IN PATIENTS WITH COVID-19.** EXPERIENCE OF A NEUROLOGY DEPARTMENT. FARMACIA, 2020, Vol. 68, 4. Doi: https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.4.3
10. Karolyi M, Pawelka E, Mader T, *et al.* **Hydroxychloroquine versus lopinavir/ritonavir in severe COVID-19 patients - Results from a real-life patient cohort.** Wien Klin Wochenschr (2020), https://doi.org/10.1007/s00508-020-01720-y
11. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, *et al.* **Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality, The American Journal of Pathology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.001**
12. Giacomelli A, Pagani G, *et al.* **Early administration of lopinavir/ritonavir plus hydroxychloroquine does not alter the clinical course of SARSCoV-2 infection: a retrospective cohort study, 2020.** Journal of Medical Virology, doi: 10.1002/jmv.26407.
13. Saleemi S, Alrajhi A, Alrajhi M, Alfattani A, Albaiz F. **Time to negative PCR from symptom onset in COVID-19 patients on Hydroxychloroquine and Azithromycin - A real-world experience.** August 11, 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.05.20151027
14. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 92: busca realizada em 12 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04510207/ Emirados Árabes Unidos	Vacina	Vacina inativada SARS-CoV-2 (células Vero)	Placebo	Inscrição por convite	12/08/2020	China National Biotec Group Company Limited; G42 Healthcare company; Abu Dhabi Health Services Company; Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd; Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd
2	NCT04510233/Egito	Antiparasitário	Ivermectina nasal; Ivermectina oral	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	12/08/2020	Tanta University
3	NCT04509999/EUA	Antineoplásico	Bicalutamide 150 Mg Oral	Placebo	Ainda não recrutando	12/08/2020	University of Florida
4	NCT04509973/ Dinamarca	Corticosteróide	Dexametasona 6mg	Dexametasona 12 mg	Ainda não recrutando	12/08/2020	Scandinavian Critical Care Trials Group; Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research; Centre for Research in Intensive Care (CRIC); Aarhus University Hospital; Aalborg University Hospital; Rigshospitalet, Denmark; The George Institute for Global Health, Australia
5	NCT04510194/EUA	Antidiabético	Metformina	Placebo	Ainda não recrutando	12/08/2020	University of Minnesota
6	NCT04510038/EUA	Antigotoso	Colchicina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	12/08/2020	Miami Cardiac and Vascular Institute; University of California, Los Angeles

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
7	NCT04510402/EUA	Antisséptico tópico	"Aplicação 1 vez ao dia de Cotonetes nasais de iodo Povidina"	"Aplicação 2 vezes ao dia de Cotonetes nasais de iodo Povidina"	Ainda não recrutando	12/08/2020	Brigham and Women's Hospital; 3M
8	NCT04510662/México	Anti-hipertensivo	Telmisartana	Tratamento padrão	Recrutando	12/08/2020	Abraham Edgar Gracia-Ramos; National Polytechnic Institute, Mexico; Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango
9	NCT04510493/Suíça	Imunomodulador	Canakinumab	Placebo	Ainda não recrutando	12/08/2020	University Hospital, Basel, Switzerland; Novartis; Swiss National Science Foundation
10	NCT04509947/Japão	Vacina	Ad26.COV2.S	Placebo	Ainda não recrutando	12/08/2020	Janssen Pharmaceutical K.K.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo Ml42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972